

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

---

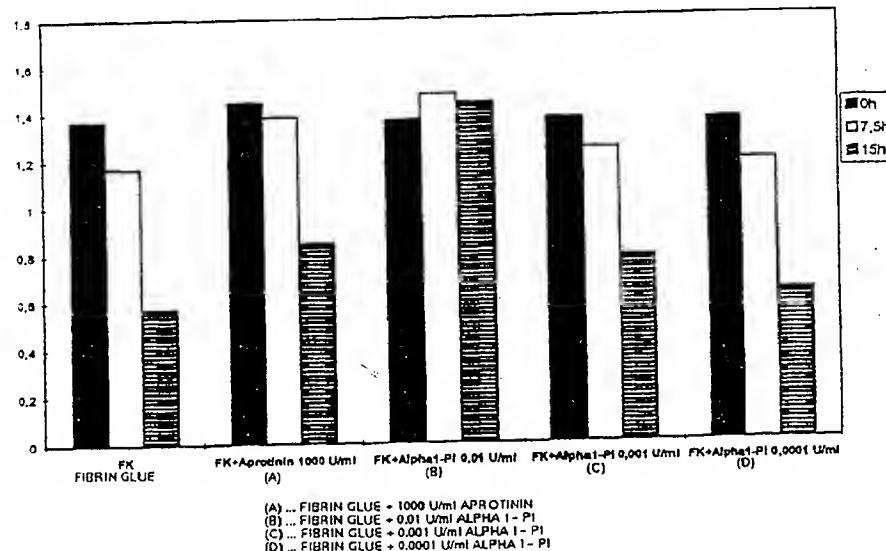
**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



(51) Internationale Patentklassifikation 6 :  A61L 25/00		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/11301  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. März 1999 (11.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT98/00202  (22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 1998 (26.08.98)  (30) Prioritätsdaten: A 1449/97 28. August 1997 (28.08.97) AT		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IMMUNO AKTIENGESELLSCHAFT [AT/AT]; Industriestrasse 67, A-1221 Wien (AT).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): REDL, Heinz [AT/AT]; Windmühlgasse 7, A-1060 Wien (AT). SCHLAG, Günther [AT/AT]; Cobenzlgasse 68, A-1190 Wien (AT). EIBL, Johann [AT/AT]; Gustav-Tschernakgasse 2, A-1180 Wien (AT).  (74) Anwälte: SONN, Helmut usw.; Riemergasse 14, A-1010 Wien (AT).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.	

(54) Title: FIBRINOGEN-BASED TISSUE ADHESIVE

(54) Bezeichnung: GEWEBEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN



## (57) Abstract

A fibrinogen-based tissue adhesive contains an elastase inhibitor.

## (57) Zusammenfassung

Beschrieben wird ein Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, der einen Elastase-Inhibitor enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PC-T-Verträgssituationen auf den Kopfbedecken der Schriften, die inter nationale Ahmedidungen gemäß dem PCT vereinbaren.

## GEWEBEKLEBER AUF BASIS VON FIBRINOGEN

Die Erfindung betrifft einen Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen.

Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, die auch als Fibrinkleber bezeichnet werden, imitieren bei ihrer Klebewirkung die letzte Phase der Blutgerinnung. Dabei wird Fibrinogen durch die Einwirkung von Thrombin, welches beim Klebevorgang meist der Fibrinogenlösung zugesetzt wird, aber auch in jeder Wunde vorhanden ist, in Fibrinmonomere gespalten. Die Fibrinmonomere lagern sich spontan zu geordneten faserförmigen Strukturen zusammen, die man als Fibrin bezeichnet. Dieses Fibrinmonomeraggregat wird dann unter Einwirkung von Faktor XIIIa durch kovalente Quervernetzungen weiter stabilisiert. Dabei bilden sich zwischen spezifischen Glutamin- und Lysinseitenketten der Fibrinmonomere in einer Transamidierungsreaktion Peptidbindungen aus. Der Faktor XIIIa, welcher ebenfalls durch Thrombin aus inaktivem Faktor XIII gespalten wird, ist eine aktive Transamidase und wird aufgrund seiner Wirkung auch als "fibrinstabilisierender Faktor" bezeichnet.

Obwohl mit der Anwendung eines Gewebeklebers prinzipiell dieselben Prozesse wie bei der "natürlichen" Blutgerinnung ablaufen, so sind bei einem Gewebekleber die daran beteiligten Komponenten und Faktoren doch um ein Vielfaches konzentrierter als im Blut. Dadurch läuft die Blutgerinnung auch sehr viel schneller ab und die erzielte Gewebeklebung oder das gebildete Blutgerinnssel sind sehr viel sicherer und auch stabiler.

Voraussetzung für den Durchbruch der Fibrinkleber Ende der 70er Jahre waren die Fortschritte in der Fraktionierung und Reinigung von Blutgerinnungsfaktoren. Erst dadurch war es möglich, die natürlichen Gerinnungsfaktoren so rein und konzentriert herzustellen, wie es für eine effiziente Gewebeklebung notwendig ist. Die ersten kommerziell erhältlichen Gewebekleber gelangten Ende der 70er Jahre auf den Markt und haben sich seither in einer Vielzahl von Einsatzmöglichkeiten bewährt; v.a. in den Bereichen, in denen es mit herkömmlicher chirurgischer Technik immer

wieder zu großen Problemen kam, z.B. bei starken Blutungen, bei Nervenklemmungen oder bei Rissen innerer Organe wie Leber und Milz.

Ein weiterer Vorteil eines Fibrinklebers im Gegensatz zu Nähen mit Nadel und Faden besteht darin, daß das zu behandelnde Gewebe oder das Organ nicht durch einen Nähvorgang noch zusätzlich geschädigt wird, weshalb es bei der Anwendung von Gewebeklebern auf Basis von Fibrinogen viel weniger Komplikationen und unauffälligere Narben gibt als an herkömmlichen chirurgischen Nähten. Neben der optimalen Klebewirkung, welche eine hohe Belastbarkeit und eine hohe innere Festigkeit der Klebungen sowie gute Haftfähigkeit des Klebers an den Wund- bzw. Gewebsflächen beinhaltet, sind auch die der unmittelbaren Klebung folgenden Prozesse für die Optimierung von Gewebeklebern wesentlich (s. AT-B-359 652 und 359 653). Dazu gehören die Steuerung und Kontrolle der Haltbarkeit der Klebungen im Körper sowie die Resorbierbarkeit und die wundheilungsfördernden Eigenschaften des Klebstoffes.

Daher ist für einen Gewebekleber nicht nur die schnelle und sichere Klebewirkung von entscheidender Bedeutung, sondern auch, daß sich die entstandene Klebung bzw. das entstandene Blutgerinnensel innerhalb einer bestimmbaren Zeitspanne im Körper wieder auflöst und die Wunde in Folge der vollkommenen Resorption des entstandenen Gerinnsels wieder vollkommen ausheilt.

Dabei ist es notwendig, den (körpereigenen) Prozeß der Auflösung des entstandenen Blutgerinnsels, die Fibrinolyse, ebenfalls durch die Optimierung des Gewebeklebers zu steuern.

Bei der Fibrinolyse wird das im entstandenen Blutgerinnensel vorhandene Fibrin abgebaut bzw. entfernt und dadurch das Blutgerinnensel aufgelöst. Dabei wird zunächst unter dem Einfluß intrinsischer oder extrinsischer Plasminogen-Aktivatoren, wie Blutgerinnungsfaktoren XI und XII, Präkallikrein, Urokinase oder t-PA, aus dem inaktiven Plasminogen das fibrinolytisch wirksame Plasmin gebildet, welches neben Fibrin auch Fibrinogen und die Blutgerinnungsfaktoren V und VIII spaltet.

Da die körpereigenen Fibrinolyse-Prozesse meist unmittelbar nach Entstehen eines Gerinnsels einsetzen und somit die Gefahr besteht, daß eine entstandene Gewebeklebung nicht fest genug haften bleibt bzw. ein entstandenes Gerinnsel vorzeitig destabilisiert wird, sieht man bei der Gewebeklebung in der Regel den Zusatz eines Plasmininhibitors oder eines Plasminogenaktivator-Inhibitors vor, um die Wirkung von Plasmin direkt oder indirekt zu hemmen und so, v.a. in der Anfangsphase der Klebung, diese vor vorzeitiger Fibrinolyse zu bewahren. Mit der Konzentration des Inhibitors lassen sich auch die Auflösezeiten (Lysezeiten) des entstandenen Gerinnsels bzw. der Klebung gezielt steuern. Je mehr Inhibitor vorgesehen wird, desto stabiler ist das Gerinnsel gegenüber Fibrinolyse, desto länger bleibt dieses Gerinnsel also stabil und desto länger dauert es auch, bis der Kleber vollständig resorbiert wird.

Es gilt also bei Einsatz des Fibrinolyseinhibitors einen optimalen Mittelweg zwischen dem Unterbinden der frühen Fibrinolyse und einem möglichst schnellen Wundheilungsprozeß zu finden.

Als Plasmininhibitor wird in den kommerziell erhältlichen Gewebeklebern Aprotinin verwendet, der auch als boviner basischer pankreatischer Trypsin-Inhibitor bezeichnet wird. Aprotinin ist ein polyvalenter Proteinase- (Kallikrein)-Inhibitor und hemmt die Gerinnungsfaktoren XIIa, Xa, VIIa sowie v.a. Plasmin und Plasminaktivatoren, aber auch Trypsin, Chymotrypsin und Kallikrein.

Aprotinin wurde früher hauptsächlich aus Rindern hergestellt. Bedingt durch die Problematik der Verwendung von bovinem Material in Arzneimitteln, die zur Behandlung von Menschen eingesetzt werden, wird aber immer häufiger rekombinant hergestelltes Aprotinin verwendet.

Aprotinin wird bei der Gewebeklebung in der Regel in einer Menge von 20-3000 Kallikrein-Inaktivator-Einheiten (KIE)/ml Gewebekleber eingesetzt, wobei die optimale Konzentration von der fibrinolytischen Aktivität des jeweiligen Gewebes abhängt.

Es hat sich aber gezeigt, daß v.a. in Geweben mit hoher fibrinolytischer Aktivität die Fibrinolyse-inhibitorische Wirkung von Aprotinin trotz des Einsatzes hoher Aprotinin-Konzentrationen nur sehr begrenzt steuerbar ist und es daher zu unerwünschten, frühzeitigen Lyseprozessen kommen kann.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, einen Gewebekleber zur Verfügung zu stellen, mit dem die Nachteile im Stand der Technik überwunden werden, und womit auch v.a. bei Gewebeklebung in Wunden mit hoher Plasminaktivität ein zufriedenstelender und verlässlicher Schutz gegen frühzeitige Fibrinolyse gewährleistet wird, wobei die Qualität der Klebung nicht beeinträchtigt werden darf.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch einen Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, welcher sich dadurch auszeichnet, daß er einen zugesetzten Elastase-Inhibitor enthält. Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, daß der Fibrinolyseprozeß nicht nur durch Inhibierung von Plasmin bzw. die Inhibition der Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin verhindert werden kann, sondern auch durch Elastase-Inhibitoren bzw. durch Inhibitoren, deren Fibrinolyse-inhibitorische Wirkung überwiegend auf einem nicht-Plasmin-Fibrinolysemechanismus beruht. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung werden solche Non-Plasminogen-Fibrinolyse-Inhibitoren der Einfachheit halber dem Begriff "Elastase-Inhibitor" unterstellt. Es wurde zwar spekuliert, daß es neben der plasminvermittelten Fibrinolyse noch weitere Fibrinolyseprozesse geben könnte, die nicht auf Plasmin beruhen (etwa ein Prozeß, der lysosomal abläuft; s. Simon et al., BLOOD 82(8) (1993), Seiten 2414-2422), und durch Aprotinin nicht wesentlich inhibiert werden können, es zeigte sich aber auch, daß dieser "non-plasmin fibrinolytic pathway" auch nicht durch spezifische Elastase-inhibierende Peptide, wie N-Methoxy-Succinyl-L-Alanyl-L-Prolyl-L-Valanylchlormethylketon (AAPVCK) inhibiert werden konnte (s. Simon et al.). Umso überraschender war es, daß im Zuge der vorliegenden Erfindung herausgefunden werden konnte, daß Inhibitoren, die keine (wesentlichen) Plasmin- oder Plasminogen-Aktivator-inhibierende Wirkungen aufweisen, also die erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren bei Fibrinklebern sowohl in

vitro als auch in vivo einen sehr gut kontrollierbaren Lyseprozeß des gebildeten Gerinnsels gewährleisten können. Dies stellte sich als besonders vorteilhaft in Geweben mit erhöhter fibrinolytischer Aktivität heraus, in denen sie bereits in moderaten Konzentrationen eine frühzeitige Lyse verhindern können.

Die vorzeitige Lyse spielt bei Geweben mit hoher fibrinolytischer Aktivität v.a. auch eine Rolle innerhalb der ersten Zeit nach der Klebung, da es bei vorzeitiger Lyse zu einem (teilweise) Ablösen der Klebung und somit zu einem erneuten Blutungsprozeß ("Rebleeding") kommen kann.

Es zeigte sich weiters, daß der erfindungsgemäß im Gewebekleber zu verwendende Elastase-Inhibitor die fibrinolytische Wirkung nicht nur in Kombination mit herkömmlichen, auf Plasmin wirkenden Inhibitoren aufwies, sondern daß auch die gesamte Fibrinolyseinhibierung vom Elastase-Inhibitor allein gewährleistet werden kann. Eine besondere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht daher darin, daß der Gewebekleber außer Fibrinogen dem Elastase-Inhibitor und gegebenenfalls Faktor XIII keine weiteren aktiven Komponenten enthält.

Die Fibrinogenkonzentration beim vorliegenden Kleber entspricht der bekannter Gewebekleber und sollte in der Regel zumindest über 50 mg, insbesondere über 70-80 mg Fibrinogen/ml liegen, also mindestens etwa das 20-fache der Fibrinogenkonzentration in Blut (2-4 mg/ml) betragen. Vorzugsweise liegt das Fibrinogen in gegenüber Kryopräzipitat weiter gereinigter Form vor.

Bevorzugte Elastase-Inhibitoren sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung ausgewählt aus der Gruppe Eglin, Elastase- $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor,  $\alpha_1$ -Antiprotease, Elafin, Leukozytenprotease-Inhibitor, insbesondere eine Leukozytenfraktion, vorzugsweise eine von Granulozyten abgeleitete Fraktion, oder humaner sekretorischer Leukoprotease-Inhibitor, oder Mischungen davon. Als Leukozytenfraktion kann beispielsweise ein Zell-Lysat, insbesondere eines von humanen Zellen abgeleitetes, verwendet werden. Weitere Elastase- oder andere nicht auf Plasmin wirkende Fibrinolyse-Inhibitoren können vom Fachmann in einfacher Weise durch-

die in den Beispielen offenbarten Testsysteme im Hinblick auf ihre Eignung im erfindungsgemäßen Gewebekleber untersucht werden oder unter Anwendung der aus dem Stand der Technik bekannten Elastase-Hemmtests. Zu den bevorzugten Elastase-Inhibitoren zählen auch verschiedene Derivate der erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren, beispielsweise Fragmente oder chemisch oder durch (rekombinantes) Protein-Design modifizierte Formen dieser Inhibitoren, wobei diese Derivate jedoch selbstverständlich immer die qualitative Elastase-Inhibitor-Eigenschaft des Basisinhibitors aufweisen müssen.

Bevorzugterweise besteht der erfindungsgemäße Gewebekleber ausschließlich aus menschlichen Proteinen, wobei unter "menschlichen Proteinen" auch die rekombinant hergestellten Humanproteine zu verstehen sind. Vorzugsweise werden daher die im Gewebekleber verwendeten Proteine entweder aus Blut, Plasma, Kryopräzipitat oder aus einer rekombinanten Zellkultur hergestellt.

Ein besonders bevorzugter Gewebekleber zeichnet sich dadurch aus, daß er ausschließlich aus menschlichem Blut oder Plasma-Proteinen zusammengesetzt ist.

Das Mengenverhältnis von Elastase-Inhibitor zu mg Fibrinogen beträgt vorzugsweise 1:100 bis 1:150 000, vorzugsweise 1:500 bis 1:110 000. In Einheiten Inhibitor zu g Fibrinogen ausgedrückt werden dem Gewebekleber vorzugsweise wenigstens  $10^{-6}$  E/g Fibrinogen zugesetzt. Besonders bevorzugt ist ein Bereich zwischen  $10^{-3}$  und 10 E/g Fibrinogen. Die Menge an zugesetztem Inhibitor in dem erfindungsgemäßen Gewebekleber, welcher Inhibitor auch natürlicherweise in Blut bzw. Plasma vorhanden sein kann, ist vorzugsweise mindestens 20x, insbesondere mindestens 50x höher, als dessen physiologische Konzentration in Blut bzw. Plasma. Der erfindungsgemäße Gewebekleber kann beispielsweise folgendermaßen zusammengesetzt sein: 75-115 mg/ml clottierbares Protein, davon 50-110 mg/ml, vorzugsweise 70-110 mg/ml Fibrinogen; gegebenenfalls 1-50, vorzugsweise 10-50 IE Faktor XIII/ml. Als Inhibitor kann beispielsweise Eglin in einer Menge zwischen 1-100 µg/ml oder  $\alpha_1$ -Antiprotease mit 0,01-1 E/ml zugesetzt werden. In der Regel ist es ausreichend, den Elastase-Inhibitor in einer Menge,

zuzusetzen, welche der Fibrinolyse-inhibierenden Wirkung von Aprotinin in bekannten Gewebeklebern entspricht.

Der erfindungsgemäße Kleber kann je nach Zweck der Klebung Plasminogen enthalten oder plasminogenfrei sein. Wenn Plasminogen enthalten ist, sollte es in einer Menge von zumindest 0,0001 mg/mg Fibrinogen, vorzugsweise mehr als 0,001, insbesondere mehr als 0,01, enthalten sein. Mit der Anwesenheit von Plasminogen im Gewebekleber ist, aufgrund dessen Aktivierung zu Plasmin, ebenfalls eine Möglichkeit gegeben, die Fibrinolyse-Eigenschaften des Gewebeklebers noch deutlicher zu definieren.

Andererseits enthält der Gewebekleber in einer weiteren bevorzugten Ausführungsform überhaupt kein Plasminogen bzw. nur in geringer Menge.

Wie erwähnt, reicht die Anwesenheit des Elastase-Inhibitors als einzigm Fibrinolyse-Inhibitor in einem Gewebekleber überraschenderweise für die Funktionalität des erfindungsgemäßen Klebers aus. Bevorzugterweise wird allerdings neben dem Elastase-Inhibitor auch ein Plasmin-Inhibitor oder ein Plasmin-Aktivator-Inhibitor verwendet, was ebenfalls zur besseren Kontrolle der Lyse der Resorption und somit der Wundheilung beiträgt. Bevorzugte Plasmin-Inhibitoren oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren sind v.a. Aprotinin, aber auch  $\alpha_2$ -Makroglobulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\epsilon$ -Amino-Capronsäure, Tranexamsäure oder Mischungen dieser Substanzen. Obwohl vereinzelt Autoren auch z.B.  $\alpha_1$ -Antitrypsin gewisse Wirkungen auf Elastase zugeschrieben haben, werden die hier erwähnten Substanzen als Plasmin- bzw. Plasminogen-Aktivatoren angesehen, da dies die primäre Aktivität ist, die diese Substanzen auf dem vorliegenden Gebiet aufweisen. Dies gilt daher selbstverständlich auch für die Zwecke der vorliegenden Erfindung. Des weiteren können auch anti-adhäsive Zusätze, z.B. Hyaluronsäure, enthalten sein.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Gewebeklebers besteht darin, ein Antibiotikum im Kleber vorzusehen, wie bereits in der AT-B-369 990 vorgeschlagen worden ist. Besonders bevorzugt Antibiotika sind dabei ausgewählt aus der

Gruppe Aminoglycoside, Betalactame, Polypeptide, Fosfomycin, Tetracycline oder Mischungen davon. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt das Antibiotikum in Form eines schwerlöslichen Derivats vor.

Bevorzugterweise wird im erfindungsgemäßen Gewebekleber auch Faktor XIII vorgesehen, so daß die innere Festigkeit des Clots und die Stärke und Haltbarkeit der Klebung positiv beeinflußt werden. Faktor XIII wird dafür vorzugsweise in einer Menge von 1-50 Einheiten/ml, vorzugsweise um 10 E/ml, verwendet. In Bezug auf Fibrinogen liegt Faktor XIII vorzugsweise in einer Mindestkonzentration von 0,001 E/mg Fibrinogen, insbesondere zumindest 0,1 E/mg Fibrinogen vor. Je nach Klebungsart oder Gewebetyp kann aber die optimale Faktor XIII-Konzentration von jedem Fachmann leicht optimiert werden. Ist ein Antibiotikum im Gewebekleber vorhanden, so empfiehlt es sich grundsätzlich, etwas mehr Faktor XIII vorzusehen (vgl. AT-B-369 990).

Bevorzugterweise ist der erfindungsgemäße Gewebekleber frei von kininogenen Proteinen (wie z.B. Kallikrein, etc.), wodurch störende Nebenreaktionen von vornherein unterbunden werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform wird der erfindungsgemäße Gewebekleber in Kombination mit einer festen Oberfläche als Vlies vorgelegt, womit v.a. für großflächige Wunden ein optimaler Wundverschluß und eine optimale Abdeckung erzielt wird. Beispiele derartiger Vliese sind in der AT-B 374 367 genannt. Die feste Oberfläche des Vlieses ist daher bevorzugterweise eine Kollagen-, Gelatine- oder eine Polysaccharid-Oberfläche, wobei durchaus weitere medizinisch geeignete Oberflächen, die auch gegebenenfalls für den speziellen Verwendungszweck imprägniert sein können, verwendet werden können.

Es hat sich gezeigt, daß erfindungsgemäß mit dem Gewebekleber, enthaltend einen Elastase-Inhibitor, sogar in einem Milieu mit hoher fibrinolytischer Aktivität für einen Zeitraum von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise 15 Stunden, eine Lysebeständigkeit erzielt werden kann. Lysebeständig bedeutet gemäß der vorliegenden Erfindung, daß ein entsprechender Fibrinclot innerhalb

eines bestimmten Zeitraumes nicht abgebaut wird, also bestehen bleibt. Die Bestimmung der Lysebeständigkeit erfolgt beispielsweise durch eine photometrische Messung in Abhängigkeit von der Zeit. Ein bevorzugter Gewebekleber gemäß der vorliegenden Erfindung weist daher eine Lysebeständigkeit von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise wenigstens 15 Stunden, in einem Milieu hoher fibrinolytischer Aktivität auf. Unter "hoher fibrinolytischer Aktivität" wird beispielsweise eine Plasminaktivität verstanden, die über dem physiologischen Plasmin-Potential liegt. Das fibrinolytische Potential kann beispielsweise durch die Plasminogen-Konzentration ausgedrückt werden (siehe z.B. Henriksson et al., Thrombosis Research 16: 301-312; 1979) Diese Eigenschaft der Lysebeständigkeit kann von jedem Fachmann durch einen einfachen Test, wie in den Beispielen beschrieben, überprüft werden.

Bei der Applikation liegt der erfindungsgemäße Gewebekleber vorzugsweise in Lösung vor, zur Lagerung empfiehlt sich aber entweder das Tieffrieren der Lösung, so daß der erfindungsgemäße Gewebekleber in tiefgefrorener Form vorliegt, oder das Lyophilisieren des Klebers, also das Vorsehen in lyophilisierter Form. Unter "lyophilisierter Form" wird selbstverständlich nur eine durch Gefrieretrocknung haltbar gemachte Gewebekleberpräparation verstanden, die bei anschließender Rekonstitution nahezu vollständig (d.h. zu zumindest 80%) innerhalb von wenigen Minuten bei 37°C rekonstituiert werden kann.

Der erfindungsgemäße Kleber liegt vorteilhafterweise in virusinaktivierter Form vor.

Diese Inaktivierungsbehandlung wird vorzugsweise mit einer Tensid- und/oder Hitzebehandlung gewährleistet, beispielsweise durch eine Hitzebehandlung in festem Zustand, insbesondere eine Dampfbehandlung gemäß der EP-0 159 311, oder der EP-0 519 901 oder der EP-0 674 531.

Weitere Behandlungen zur Inaktivierung von Viren umfassen auch die Behandlung mit chemischen oder chemisch/physikalischen Methoden, z.B. mit chaotropen Stoffen gemäß der WO94/13329, der DE 44 34 538 oder der EP-0 131 740 (Lösungsmittel) oder die

Photoaktivierung.

Die Nanofiltration stellt ebenfalls ein bevorzugtes Verfahren zur Abreicherung von Viren im Rahmen der vorliegenden Erfindung dar.

Die erfindungsgemäß zugesetzten Elastase-Inhibitoren können gemäß einer bevorzugten Ausführungsform auch rekombinannten Ursprungs sein.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiters ein Gewebekleber-System, welches als eine Komponente einen erfindungsgemäßen Gewebekleber, enthaltend einen Elastase-Inhibitor, umfaßt.

Das erfindungsgemäße Gewebeklebersystem enthält in der Regel als weitere Komponente eine Thrombin-Komponente, in welcher Thrombin entweder in flüssiger Form oder als rekonstituierbares Lyophilisat vorliegt, wobei die Thrombin-Komponente beim Klebeeinsatz je nach Anwendungsgebiet unterschiedlich konzentriert sein kann.

Ein Gewebeklebersystem, welches ebenfalls unter die vorliegende Erfindung fällt, zeichnet sich dadurch aus, daß es eine Fibrinogen-Komponente und eine davon getrennte Komponente umfaßt, die einen Elastase-Inhibitor enthält. In der Regel ist es jedoch günstig, die Fibrinolyse-Inhibitor-Komponente in der Fibrinogen-Komponente vorzusehen (s. AT-B-359 652 und 359 653). Durch geeignete Applikationsvorrichtungen kann aber die Inhibitor-Komponente auch getrennt von der Fibrinogen-Komponente zugeführt werden. Vorzugsweise enthält die Komponente, die einen Elastase-Inhibitor enthält, auch gleichzeitig Thrombin, wobei diese Komponente wiederum entweder als Lyophilisat oder als (ggf. tiefgefrorene) Lösung zur Verfügung gestellt werden kann.

Die erfindungsgemäßen Gewebeklebersysteme umfassen weiters geeignete Applikationsvorrichtungen für die Systemkomponente(n). Insbesondere haben sich dabei Doppelspritzensysteme, wie in den EP 0 037 393, EP 0 210 160 oder EP 0 292 472, oder aber Applikationsvorrichtungen wie in den EP 0 315 322 oder EP 0 669 100 beschrieben, bewährt. Mit diesen speziellen Applikationsvorrich-

- 11 -

tungen kann auch diejenige Ausführungsform, bei welcher der Inhibitor in der Thrombin-Komponente appliziert wird, verlässliche Klebeergebnisse liefern.

Der vorliegende Kleber ist für alle bisher bekannten Applikationsmöglichkeiten der Fibrinkleber geeignet. Er hat sich aber besonders bei der Klebung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität bewährt. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch die Verwendung des erfindungsgemäßen Gewebeklebers bzw. eines erfindungsgemäßen Gewebeklebersystems zur Herstellung einer Präparation bzw. einer Applikationsvorrichtung zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist weiters ein Verfahren zur Anwendung eines erfindungsgemäßen Gewebeklebers oder eines erfindungsgemäßen Gewebeklebersystems in der Chirurgie in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.

Die Erfindung wird anhand der nachfolgenden Beispiele und der Zeichnungsfiguren, auf die sie jedoch nicht eingeschränkt werden soll, näher erläutert.

Es zeigen:

Fig. 1: die Abnahme der Extinktion entsprechend einer zunehmenden Lyse des Clots

- a) Fibrinkleber ohne Aprotinin
- b) Fibrinkleber mit Aprotinin (1000 U/ml)
- c) Fibrinkleber mit Alphal-PI (0,01 U/ml)
- d) Fibrinkleber mit Alphal-PI (0,001 U/ml)
- e) Fibrinkleber mit Alphal-PI (0,0001 U/ml);

Fig. 2: die Abnahme der Extinktion entsprechend einer zunehmenden Lyse des Clots

- a) Fibrinkleber mit Aprotinin (1000 U/ml)
- b) Fibrinkleber mit Eglin (1 µg/ml)
- c) Fibrinkleber ohne Aprotinin;

Fig. 3: das Ausmaß des "Rebleedings" ausgedrückt durch Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfen in hyperfibrinolytischem Milieu, welches durch Infusion von t-PA induziert wurde; und

Fig. 4: das Ausmaß des "Rebleedings" ausgedrückt durch Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfen in Milieu mit normaler fibrinolytischer Aktivität, also ohne t-PA Infusion.

#### Beispiele:

1. In vitro-Test zur Untersuchung der Fibrinolyse-inhibierenden Wirkung des erfindungsgemäßen Gewebeklebers (derzeit nach Ansicht der Anmelderin der beste Weg zur Ausführung der Erfindung)

In diesem Beispiel wird die Blockade der Lyse eines Gewebekleberclots mittels Eglin oder  $\alpha_1$ -Antiprotease gezeigt. Dabei wird der Gewebekleber STIM3 (IMMUNO AG, Wien, AT) (enthaltend 70 mg Fibrinogen/ml) in Wasser gelöst und anschließend mit einer 0,9 M NaCl-Lösung 1:6 verdünnt.

Diese Gewebekleberlösung wird mit einer in 40 mM CaCl<sub>2</sub> gelösten und anschließend mit einer 40 mM CaCl<sub>2</sub>/0,9 M NaCl (1:5)-Lösung auf 0,1 E/ml verdünnte Thrombin-Lösung im Verhältnis 1:1 gemischt und auf eine Mikroplatte pipettiert, wobei 100 µl/well vorgesehen werden.

Verschiedene Konzentrationen der Inhibitoren wurden in jeweils 5 µl dem Gewebekleber zugesetzt (Eglin 1-100 µg/ml,  $\alpha_1$ -Antiprotase 0,01-1 E/ml).

Zum Aushärten des Klebers wurde die Mikrotiterplatte ca. 1,5 Stunden bei 37°C inkubiert. Die entsprechenden Lysereagenzien (a: zellfreier Überstand aus Leukozytenhomogenat (3x Einfrieren/Auftauen) von 500 000 Leukozyten/µl; b: t-PA 2mg/ml als Positiv-Kontrolle; NaCl 0,9% als Negativkontrolle) wurden dann auf die Mikrotiterwells im Plattenphotometer bei 37°C bei einer Wellenlänge von 405 nm kinetisch über Nacht 60x900 s im Photometer SLT 340 ATTC gemessen. Die Ergebnisse sind in den Fig. 1 und 2 dar-

gestellt, wobei die Abnahme der Extinktion der zunehmenden Lyse des Clots entspricht.

Es zeigte sich, daß sowohl mit  $\geq 1 \mu\text{g}$  Eglin/ml als auch mit  $\geq 0,01 \text{ E } \alpha_1\text{-Antiprotease}/\text{ml}$  es möglich ist, die im Versuch innerhalb von 15 Stunden ablaufende Lyse des Fibrinclots zu verhindern, was einerseits auf die zentrale Rolle von Leukozytenproteasen für den Abbau des Fibrinclots schließen läßt und die ausgezeichnete Wirkung der erfindungsgemäßen Elastase-Inhibitoren auf die Verhinderung dieser Lyse zeigt.

## 2. In vivo-Wirkung der erfindungsgemäß verwendeten Elastase-Inhibitoren

Zur Bestimmung der Bedeutung von Leukozyten-Proteasen, insbesondere Elastase-Inhibitoren, im Rahmen der vorliegenden Erfindung, wurden zur Veranschaulichung der Blutstillung mittels Gewebekleber sowohl die Wirkung des erfindungsgemäßen Klebers in hyperfibrinolytischen Systemen als auch bei normaler fibrinolytischer Aktivität getestet und mit Klebern ohne Inhibitoren bzw. mit einem Kleber, welcher nur Aprotinin als Plasmin-Inhibitor beinhaltet, verglichen.

### 2.a) Hyperfibrinolyse

Anaesthetisierte Kaninchen (2-3 kg) wurden heparinisiert (4000 E/kg). Eine halbe Stunde danach wurde ein Teil des rechten Leberlappens geklemmt und partiell distal von der Klemme reseziert. Blutungen aus größeren Gefäßen wurden mittels Elektrokoagulation gestoppt und die restliche diffuse Blutung durch Aufbringung von Gewebekleber (max. 4 ml) innerhalb von 200 Sekunden versiegelt. 10 Minuten danach wurde mit der Infusion von t-PA (700 E/kg/h) begonnen und für 2 Stunden das Ausmaß des "Rebleeding" bestimmt, indem die Gewichtszunahme von vorgewogenen Tupfern gemessen wurde.

Dabei wurden 3 verschiedene Gewebekleber getestet.

a) Gewebekleber (STIM3) mit Aprotinin (3000 E/ml) als

**Negativkontrolle**

- b) Gewebekleber (STIM3) ohne Aprotinin als Positivkontrolle
- c) Gewebekleber (STIM3) ohne Aprotinin mit Eglin ( $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ ); erfundungsgemäßer Kleber

Diese Kleber wurden verblindet und mittels einer Duploject<sup>®</sup>-Spritze (Firma IMMUNO, Wien, AT) appliziert.

Die erhaltenen Ergebnisse sind in Figur 3 dargestellt.

**2.b) Normale fibrinolytische Aktivität**

Zusätzlich zum Hyperfibrinolysemodell wurden auch noch gleiche Versuche ohne t-PA-Infusion unternommen, jedoch mit verlängerter Beobachtungszeit von 4 Stunden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Figur 4 dargestellt.

Es zeigte sich, daß sowohl im Hyperfibrinolyse-Modell als auch bei der normalen Fibrinolyse ein gegenüber herkömmlichen Klebern verringertes "Rebleeding" ermöglicht wird, welches v.a. bei längeren Lysezeiten auch gegenüber Aprotinin verbesserte Eigenschaften aufweist.

Diese Ergebnisse belegen die ausgezeichneten Wirkungen der erfundungsgemäßen Gewebekleber, mit welchen eine frühzeitige Lyse des Fibrinklebers verhindert werden kann, womit erneute Blutungen ("Rebleedings") auch in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität hintangehalten werden können.

## P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Gewebekleber auf Basis von Fibrinogen, dadurch gekennzeichnet, daß er einen zugesetzten Elastase-Inhibitor enthält.
2. Gewebekleber nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor ausgewählt ist aus der Gruppe Eglin, Elastase- $\alpha_1$ -Proteinase-Inhibitor,  $\alpha_1$ -Antiprotease, Leukozytenprotease-Inhibitor, Elafin oder Mischungen davon.
3. Gewebekleber nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Leukozytenprotease-Inhibitor als Leukozytenfraktion, insbesondere als eine von Granulozyten abgeleitete Fraktion, zur Verfügung gestellt wird.
4. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß er ausschließlich aus menschlichen Proteinen zusammengesetzt ist.
5. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß er ausschließlich aus menschlichen Blut- oder Plasmaproteinen zusammengesetzt ist.
6. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor in einem Mengenverhältnis von 1:100 bis 1:150 000, bevorzugt 1:500 bis 1:110 000, bezogen auf mg Fibrinogen enthalten ist
7. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens  $10^{-6}$  E Elastase-Inhibitor pro g Fibrinogen, vorzugsweise zwischen  $10^{-3}$  und 10 E/g Fibrinogen enthalten sind.
8. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er Plasminogen in einer Menge von zumindest 0,0001 mg/mg Fibrinogen, vorzugsweise zumindest 0,001, am meisten bevorzugt mehr als 0,01 enthält.

9. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß er kein Plasminogen enthält.

10. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß er weiters einen Plasmin-Inhibitor oder einen Plasmin-Aktivator-Inhibitor, enthält, welcher vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Aprotinin,  $\alpha_2$ -Makroglobulin,  $\alpha_1$ -Antitrypsin,  $\epsilon$ -Aminocapronsäure, Tranexamsäure oder Mischungen davon.

11. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß er ein Antibiotikum enthält, welches vorzugsweise ausgewählt ist aus der Gruppe Aminoglycoside, Betalactame, Polypeptide, Fosfomycin, Tetracycline oder Mischungen davon.

12. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß er Faktor XIII, vorzugsweise in einer Menge von zumindest 0,001 E/mg Fibrinogen, besonders bevorzugt zumindest 0,1 E/mg enthält.

13. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß er frei von kininogenen Proteinen ist.

14. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß er in Kombination mit einer festen Oberfläche als Vlies vorliegt.

15. Gewebekleber nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die feste Oberfläche eine Kollagen-, Gelatine-, oder Polysaccharid-Oberfläche ist.

16. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß er in einem Millieu mit hoher fibrinolytischer Aktivität für einen Zeitraum von wenigstens 10 Stunden, vorzugsweise wenigstens 15 Stunden, lysebeständig ist.

17. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß er lyophilisiert ist.

- 17 -

18. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß er in Lösung vorliegt.

19. Gewebekleber nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung tiefgefroren ist.

20. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß er in virusinaktivierter Form vorliegt.

21. Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß der Elastase-Inhibitor rekombinanter Ursprungs ist.

22. Gewebekleber-System, dadurch gekennzeichnet, daß es als eine Komponente einen Gewebekleber nach einem der Ansprüche 1 bis 21 umfaßt.

23. Gewebekleber-System nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß es weiters eine Komponente, die Thrombin und gegebenenfalls Calcium enthält, umfaßt.

24. Gewebekleber-System, dadurch gekennzeichnet, daß es eine Fibrinogen-Komponente und eine Komponente umfaßt, die einen Elastase-Inhibitor enthält.

25. Gewebekleber-System nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Komponente, die einen Elastase-Inhibitor enthält, Thrombin enthält.

26. Gewebekleber-System nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß es weiters eine Applikationsvorrichtung für die System-Komponente(n) umfaßt, insbesondere ein Doppelspritzen-System.

27. Verwendung eines Gewebeklebers nach einem der Ansprüche 1 bis 19 zur Herstellung einer Präparation zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.

- 18 -

28. Verwendung eines Gewebekleber-Systems nach einem der Ansprüche 22 bis 26 zur Herstellung einer Appliationsvorrichtung zur Anwendung in Bereichen mit hoher fibrinolytischer Aktivität, insbesondere in der Urologie.

1 / 4

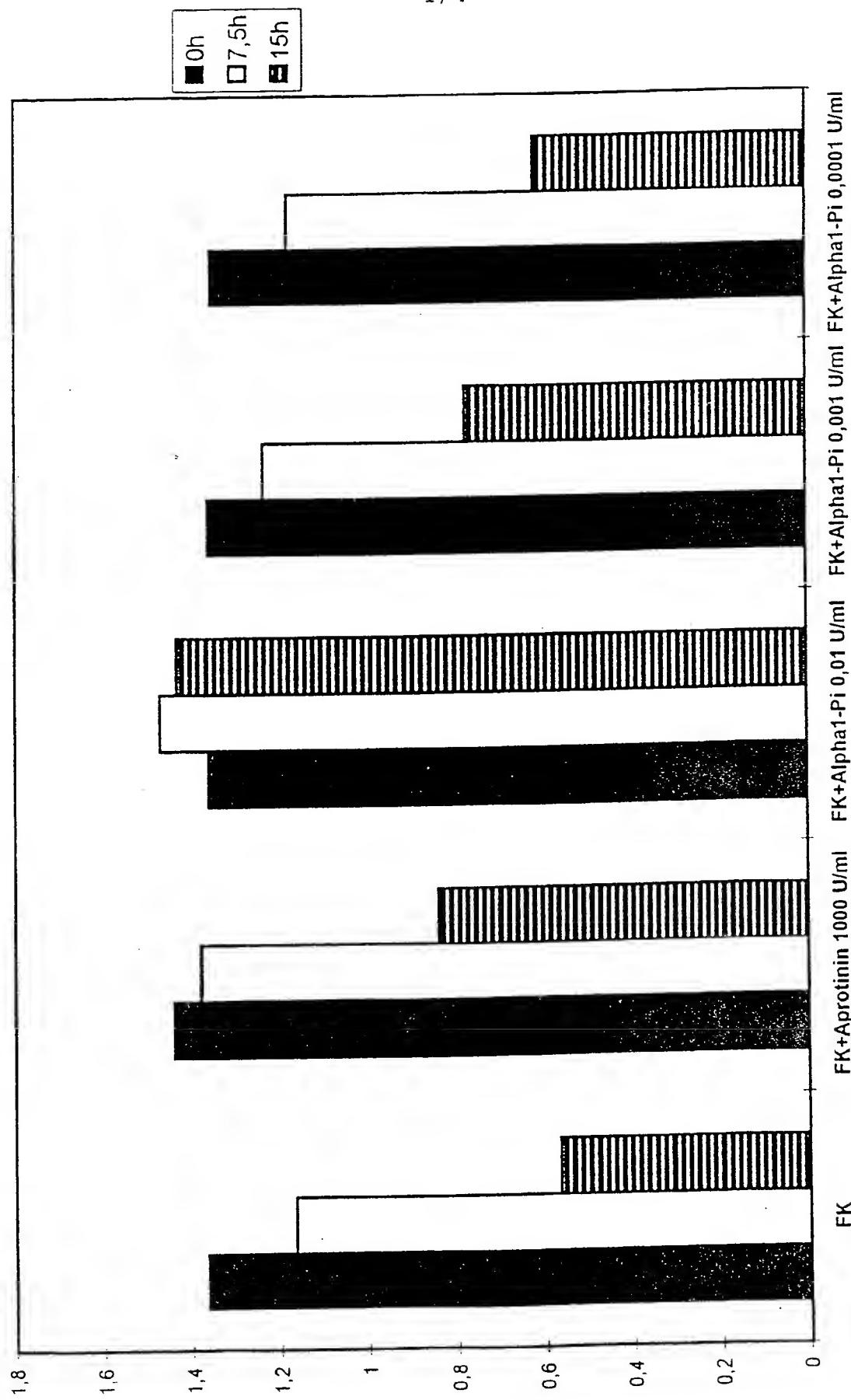


Fig.1

2 / 4

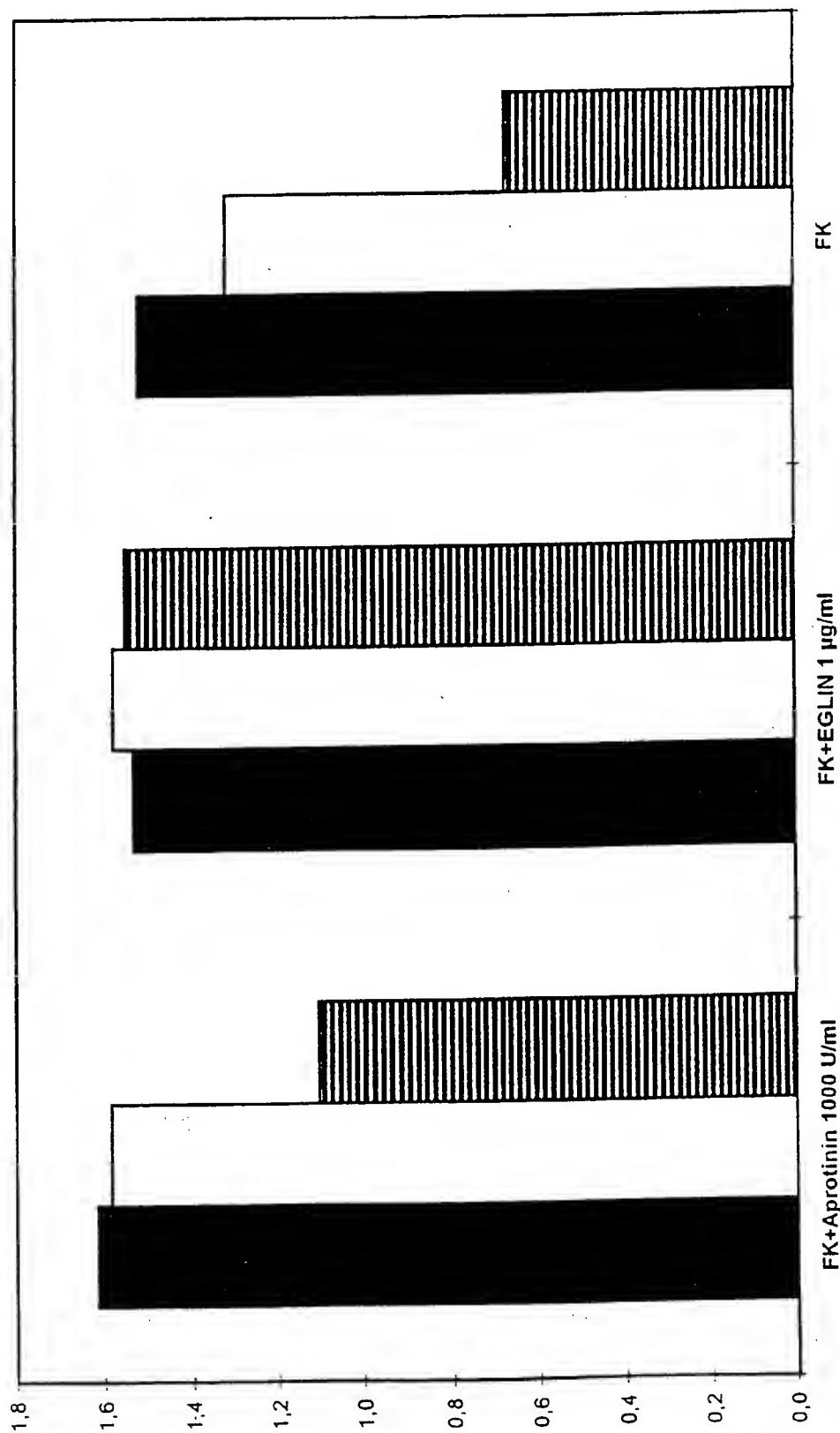
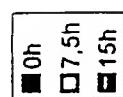


Fig. 2

**Blutverlust nach Leberappenteilresektion nach Verwendung von  
FK mit / ohne Eglin (Phase 3, t-PA)  
(Mittelwerte  $\pm$  STD)**

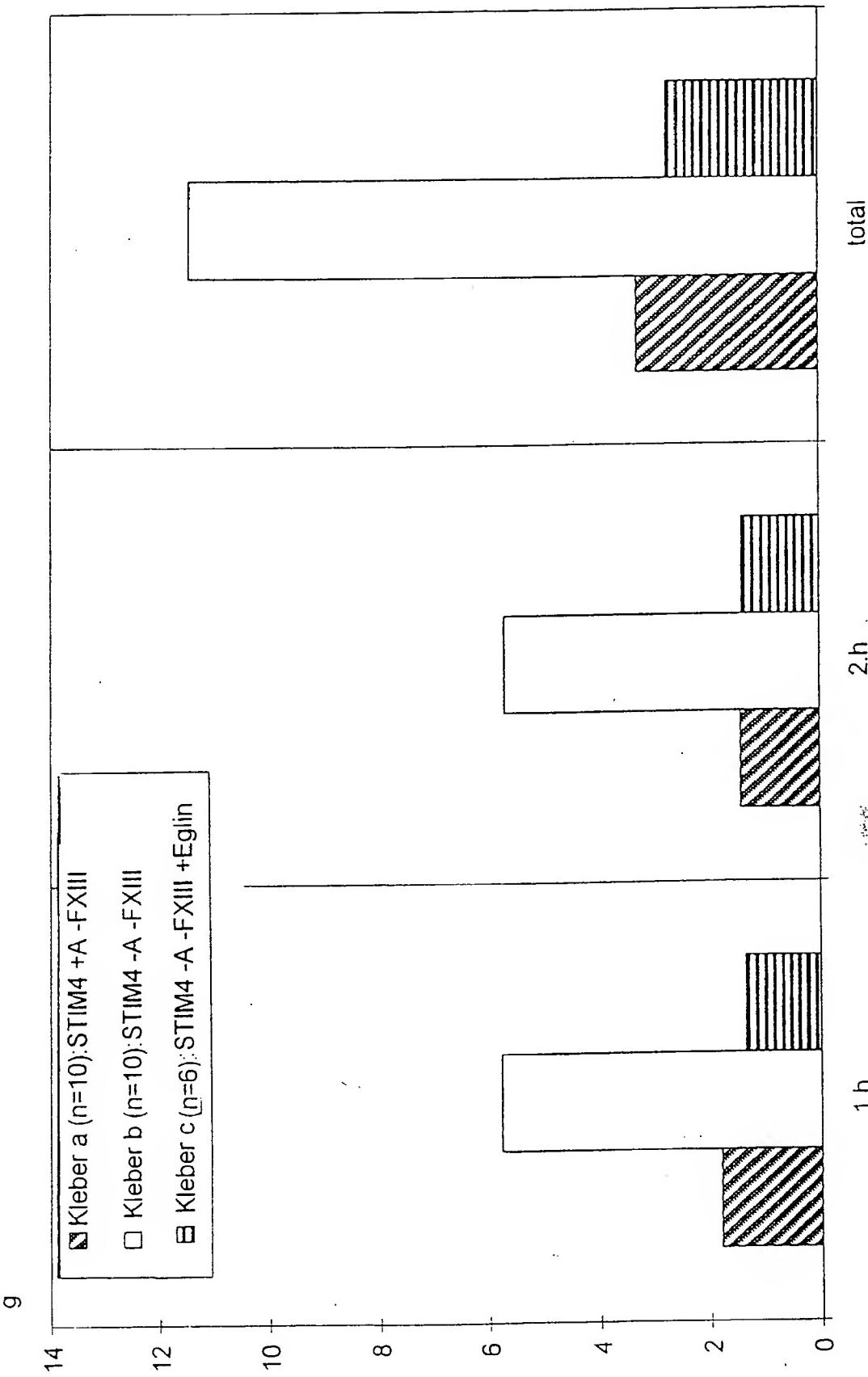


Fig.3

Blutverlust nach Leberlappenteilresektion nach Verwendung von  
 FK mit / ohne Eglint  
 (Mittelwert  $\pm$  STD)

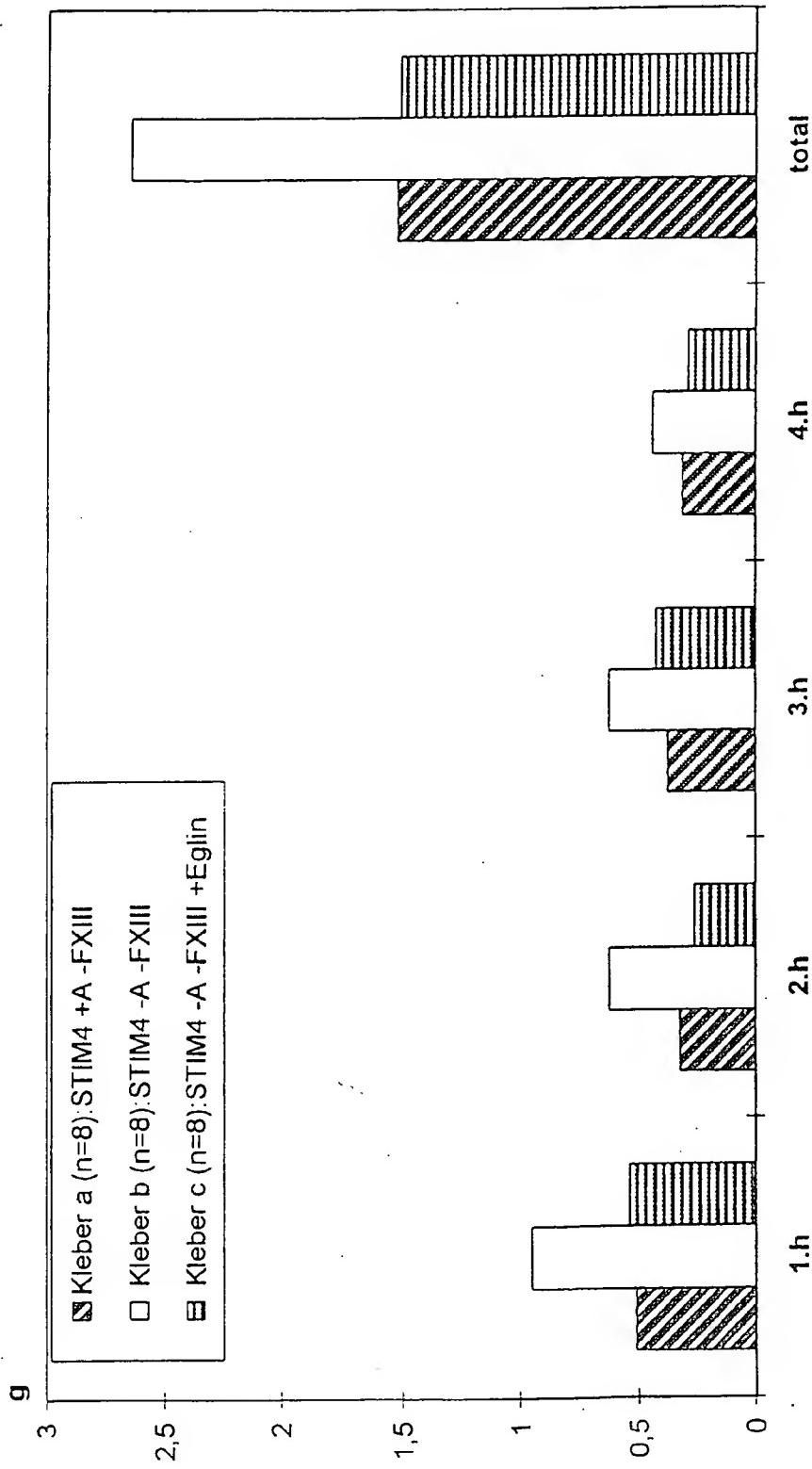


Fig.4

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/AT 98/00202

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

IPC 6 A61L25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>SIMON D I ET AL: "FIBRIN(ogen) IS INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1 (CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC PATHWAY"            BLOOD,            vol. 82, no. 8, 15 October 1993, pages 2414-2422, XP002059464            cited in the application            see abstract            see page 2414, left-hand column, paragraph 1 - page 2417, right-hand column.            paragraph 1            ---            -/-</p>	1,2, 4-13, 17-28



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family .

Date of the actual completion of the international search

7 January 1999

Date of mailing of the international search report

25/01/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/AT 98/00202

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG) 20 January 1988  see column 3, line 46 - column 4, line 55 see example 2 ---	1,2, 4-13, 17-28
A	PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1 (CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION" BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 319, no. 3, 1996, pages 873-879, XP002089309 ---	1
A	AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10 April 1984 cited in the application see the whole document -----	5,11,14, 15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/AT 98/00202

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0253198 A	20-01-1988	DE	3622642 A	14-01-1988
		AU	610504 B	23-05-1991
		AU	7509787 A	07-01-1988
		CA	1321138 A	10-08-1993
		DK	342887 A	06-01-1988
		FI	872926 A, B,	06-01-1988
		GR	3001226 T	30-07-1992
		JP	2511462 B	26-06-1996
		JP	63024951 A	02-02-1988
		PT	85242 B	30-03-1990
AT 374367 B	10-04-1984	US	5407671 A	18-04-1995
		AT	68382 A	15-09-1983

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 98/00202

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 A61L25/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie <sup>1</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	SIMON D I ET AL: "FIBRIN(OGEN) IS INTERNALIZED AND DEGRADED BY ACTIVATED HUMAN MONOCYTOID CELLS VIA MAC-1 (CD11B/CD18): A NONPLASMIN FIBRINOLYTIC PATHWAY" BLOOD, Bd. 82, Nr. 8, 15. Oktober 1993, Seiten 2414-2422, XP002059464 in der Anmeldung erwähnt siehe Zusammenfassung siehe Seite 2414, linke Spalte, Absatz 1 - Seite 2417, rechte Spalte, Absatz 1 --- -/-	1, 2, 4-13, 17-28



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

• Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
---	--

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  7. Januar 1999	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  25/01/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Heck, G

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/AT 98/00202

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 253 198 A (BEHRINGWERKE AG) 20. Januar 1988  siehe Spalte 3, Zeile 46 - Spalte 4, Zeile 55 siehe Beispiel 2 ---	1, 2, 4-13, 17-28
A	PLESCIA J ET AL.: "ACTIVATION OF MAC-1 (CD11b/CD18)-BOUND FACTOR X BY RELEASED CATHEPSIN G DEFINES AN ALTERNATIVE PATHWAY OF LEUCOCYTE INITIATION OF COAGULATION" BIOCHEMICAL JOURNAL, Bd. 319, Nr. 3, 1996, Seiten 873-879, XP002089309 ---	1
A	AT 374 367 B (IMMUNO AG) 10. April 1984 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	5, 11, 14, 15

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT 98/00202

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0253198 A	20-01-1988	DE 3622642 A AU 610504 B AU 7509787 A CA 1321138 A DK 342887 A FI 872926 A, 8, GR 3001226 T JP 2511462 B JP 63024951 A PT 85242 B US 5407671 A	14-01-1988 23-05-1991 07-01-1988 10-08-1993 06-01-1988 06-01-1988 30-07-1992 26-06-1996 02-02-1988 30-03-1990 18-04-1995
AT 374367 B	10-04-1984	AT 68382 A	15-09-1983